

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ

Сумський державний університет

Медичний інститут

УДК:616.2-002.1-085.33-06:616.33/.35-002]-053.2 (043.3)

Ніколаєнко Вікторія Вікторівна

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРОБІОТИКІВ
У ДІТЕЙ З ААД НА ФОНІ ТА ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ ГРЗ**

14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:

Попов Сергій Віталійович

д. мед. н., професор

СУМИ – 2017

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААД- антибіотик-асоційована діарея

cdААД- антибіотик-асоційована діарея ,пов'язана з інфекцією *Clostridium difficile*

СНБР- синдром надмірного бактеріального росту

СРК- синдром роздратованого кишечника

ШКТ- шлунково-кишковий тракт

ВООЗ- всесвітня організація охорони здоров'я

ГРЗ- гострі респіраторні захворювання

РКД –рандомізоване контрольне дослідження

КД-клінічне дослідження

АЗ-антибактеріальні засоби

ПМК- псевдомембранозний коліт

NNT- number need to treat – кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання відповідного результату

КУО- колонійутворюючі одиниці

АКГ-американська колегія гастроентерологів

ГКІ- гостра кишкова інфекція

ШОЕ-швидкість осідання еритроцитів

СШ- співвідношення шансів

| | |
|--|----|
| Вступ..... | 4 |
| Розділ 1. Огляд Літератури..... | 9 |
| 1.1 Поняття ААД. Статистика по даному захворюванню в світі та Україні. Особливості розвитку ААД у дитячому віці..... | 10 |
| 1.2 Роль мікробіоти в організмі людини..... | 11 |
| 1.3 Класифікація ААД, патогенез, клініка, діагностика..... | 12 |
| 1.4 Основні аспекти у лікуванні ААД. Стандарти лікування cdААД. Пробіотики , їх роль у лікуванні ААД, останні наукові дослідження..... | 17 |
| Розділ 2.МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 22 |
| Розділ 3. ОСНОВНА ЧАСТИНА..... | 25 |
| Розділ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ..... | 37 |
| Розділ 5. ДЖЕРЕЛА ЛІТЕРАТУРИ..... | 41 |
| Розділ 6. ДОДАТКИ | 46 |

ВСТУП

Діти як і люди похилого віку найбільш незахищена верства населення. Внаслідок незрілості імунітету та відсутності імунологічної реактивності на дуже розповсюдженні агенти інфекційного характеру, зокрема вірусного походження ця категорія людей досить часто хворіє на гострі респіраторні захворювання. ГРЗ – збірна група захворювань, що включає респіраторні хвороби вірусного та бактерійного походження, в тому числі й такі, що проявляються синдромом локального ураження дихальних шляхів - ларингіт, тонзиліт, фарингіт тощо. Доцільність застосування антибіотиків для лікування цих захворювань строго регламентується спеціальними протоколами МОЗ України та ВООЗ. Ми не розглядаємо питання, коли ААД виникає у дітей внаслідок неконтрольованого та необґрунтованого застосування антибіотиків їхніми батьками без підтвердження лікарем. Розглядаємо конкретні випадки, коли лікар призначає дитині антибіотик, враховуючі клінічні та лабораторні дані. ГРЗ відіграють велику роль не тільки у структурі захворюваності велику частку, а і у структурі смертності, тому доцільна рання антибіотикотерапія є вкрай важливою.

Лікуючи інфекційні захворювання ми патогенетично впливаємо на макроорганізм. Ще не створили жодного антибіотика, що має здатність вибірково знищувати тільки інфекційні агенти і не чіпати неповторну і унікальну мікробіологічну екосистему людини. Якщо дія антибіотика не досить тривала і імунореактивність дитини не порушена, то ризик виникнення ААД є мінімальним, але знову таки виникнення ААД асоційованої з *Clostridium difficile* не пов'язане з тривалістю прийому антибіотика, а пов'язане з носійством токсигенного штаму *Cl.difficile*.

Чомусь помилково вважається багатьма авторами, що ААД, що має ідіопатичну природу, тобто не пов'язану з *Cl.difficile* не варта підвищеної уваги і зазвичай проходить самостійно при елімінації антибіотика і через деякий час. Звісно cdААД протікає більш тяжко, набагато частіше може призводити до псевдомембранозного коліту та летальних наслідків. Проте ідіопатична ААД розвивається у 80% випадків, тоді як ААД з інфекційним агентом у 10-25% випадків, тобто на практиці педіатри та сімейні лікарі стикаються саме з проблемою лікування ААД, не пов'язаної з *Clostridium difficile*.

АЗ, що викликали ААД порушують нормальну мікрофлору людини, насамперед дитини, можуть приводити до подальшого лікування в гастроентеролога, викликати коліт, гастроентерит, знижувати її імунний

захист і приводити до різноманітних захворювань, насамперед до повторного захворювання на ГРЗ та замикати патофізіологічне коло.

За визначенням ВООЗ ААД- це епізоди як мінімум 3 випадків неоформленого стільця, що виникли на фоні прийому антибактеріальних препаратів, чи після їх відміни через 4-8 тижнів ,коли не виявлена інша причина діареї. По даним різних авторів, частота виникнення ААД у дітей в Україні, що приймали антибіотики перорально становить від 5% до 15.5% і збільшується в деяких клініках до 62% випадків.

Доцільність застосування пробіотиків в медичній практиці останні роки ставлять під сумнів багато вчених та лікарів. Не дивлячись на масштабні дослідження у цій сфері спірним залишається питання наскільки обґрунтованим є широке їх використання у різних сферах медицини. Так, пробіотики, застосовуються в лікуванні шлунково-кишкових захворювань- як допоміжна терапія в лікуванні коліту, ентериту, синдрому подразненого кишечника, а також в лікуванні так званого дисбактеріозу, який відсутній як термін в МКХ-10 і в зарубіжній медицині (в зарубіжній медицині використовують майже тотожний термін- синдром надмірного бактеріального росту – СНБР, який ,до речі також відсутній в МКХ- 10), в лікуванні антибіотик-асоційованої діареї(ААД) і в алергології, імунології та широко застосовуються в практиці сімейних лікарів та педіатрів.

Вважається, що кишкова флора людини індивідуальна і вживання різних форм пробіотиків перорально не може вплинути та змінити флору людини та що з часом флора сама відновлюється і застосування пробіотиків є недоцільним. Дані вчених є суперечними- одні дослідження показують, що застосування пробіотиків є високоефективним, інші- що, ні.

Мета дослідження: Оцінити ефективність пробіотиків у дітей з ААД , що отримували антибактеріальні препарати для терапії ГРЗ.

Завдання дослідження:

- 1 Проаналізувати клінічні особливості розвитку ААД у дітей різних вікових груп.
2. Оцінити ефективність призначення пробіотиків на клінічний перебіг у дітей з антибіотик-асоційованою діареєю різних вікових груп.
3. Оцінити ефективність призначення пробіотиків на стан біоцинозу кишечника у дітей різних вікових груп.

4.Зробити інтерпретацію результатів та висновки ,враховуючі дані дослідження.

Об'єкт дослідження : Діти від 0 до 18 років, що приймали антибіотики з приводу захворювання на гостру респіраторну інфекцію, діти у яких виявили ААД, амбулаторні карточки та історії хвороби.

Методи дослідження: анамнестичні, клініко-лабораторні, статистичні.

Наукова новизна роботи

Проаналізовані частоти і особливості клінічної картини антибіотик-асоційованої діареї у дітей різних вікових груп в умовах Сумського регіону на рівні міської та центральної районної лікарні.

Проаналізовані особливості біоцинозу кишечника при антибіотик-асоційованої діареї у дітей різних вікових груп в умовах Сумського регіону на рівні міської та центральної районної лікарні.

Оцінена ефективність таких пробіотичних препаратів як Біфідумбактерин, Канадський йогурт, Ентерол .

Практичне значення одержаних результатів:

Для попередження та лікування ААД дітям з ГРЗ які отримують антибіотики необхідно використовувати пробіотичні препарати у дозі :

Біфідумактерин дітям до 3 місяців- 2-3 дози, 2 рази на добу і 1 пакетик Ентерола(при необхідності)

Канадський йогурт 1 капсула в день(з 3 місячного віку, вміст капсули розчинити в грудному молоці чи суміші),2 капсули в день(від 1 року до 3 років, розчинити при необхідності у соку чи воді) ,3 капсули в день(діти від 3 років до 12 років),по 2 капсули три рази в день вживати дітям від 12 років разом з 2 пакетиками Ентеролу

2. У дітей раннього віку (до 3 місяців) більше доцільно використання монопрепарату Біфідумбактерину при тяжкому протіканні діареї крім виключення клостридіальної інфекції доцільно додати прийом Ентеролу.

У дітей старшого віку прийом Канадського йогурту в дозі 1- 2 капсули тричі на добу та 2 пакетиків Ентеролу показав позитивний вплив на перебіг ААД, визначалася позитивна клінічна та лабораторна динаміка.

Тому отримані дані можуть бути використані в роботі лікарів-педіатрів, сімейних лікарів, дитячих гастроентерологів.

Особистий внесок здобувача

Робота виконана на кафедрі педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтичної педіатрії та дитячих інфекцій та Сумської міської дитячої клінічної лікарні ім. Св. Зінаїди. Основний об'єм досліджень виконано особисто автором, у тому числі:

1. Проаналізована та систематизована сучасна наукова література з даної проблеми.
2. Зібрано матеріали і записані дані про 276 дітей з ГРЗ, що лікувалися в педіатричному відділенні Конотопської ЦРЛ та Сумській міській дитячій клінічній лікарні ім. Св. Зінаїди, Сумській міській поліклініці номер 4.
2. Під час курації дітей, що хворіють на гострі респіраторні захворювання проведено спостереження за дітьми в стаціонарі, в амбулаторії, встановлювався частота виникнення ААД у дітей, що приймають антибіотики, вивчалися лабораторні та клінічні зміни, проводилося лікування ААД пробіотиками та при необхідності антибактеріальними препаратами під керівництвом та наглядом лікуючого лікаря .
3. Проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і викладення результатів дослідження.
4. Сформульовані висновки.

Апробація результатів дослідження

Матеріали магістерської роботи обговорювались на IV Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених (Суми, 21–22 квітня 2016 -2017року).

Обсяг і структура роботи

Робота викладена на 52 сторінках друкованого тексту, складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених дітей та опису матеріалів і методів дослідження, розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, переліку використаних джерел (61 джерела , викладених на 5 сторінках), 13 таблиць та 7 діаграм .

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ :

1.1 Поняття ААД. Статистика по даному захворюванню в світі та Україні. Особливості розвитку ААД у дитячому віці.

Під терміном ААД розуміють діарею, яка виникла на тлі застосування антибіотиків через кілька днів після початку вживання аж до 4-тижневого строку після його припинення (і тільки у разі виключення інших причин для розвитку діарейного синдрому). За визначенням ВОЗ ААД - це 3 і більше епізоди неоформленого чи водянистого стільця протягом не менше 2 днів. [3,7,19]

Табл. 1. 1 Потенційний ризик розвитку ААД при використанні різних антибактеріальних препаратів.

| Вид антибіотика | Ризик розвитку ААД | | |
|----------------------------------|--------------------|---------|--------------|
| | Помірний | високий | Дуже високий |
| Кліндаміцин | | ● | |
| Цефалоспорини | | | ● |
| Амінопеніциллини | | ● | |
| Макроліди | | ● | |
| Хінолони | | ● | |
| Тетрацикліни | ● | | |
| Пеніциллини | ● | | |
| Триметоприм/ Сульфаметоксазол | ● | | |
| Сульфаніламід | ● | | |
| Рифампіцин | ● | | |
| Метронідазол | ● | | |

Дані опитування лікарів, що практикують та їх пацієнтів показують, що у пацієнтів які отримували антибіотики в амбулаторних умовах, частота даної патології в реальній практиці становить 37% випадків. Занижені показники розповсюдженості ААД в загальній популяції пояснюються толерантним відношенням лікарів до цього феномену, особливо у випадку легкої чи помірної по тяжкості діареї. [27,33]

На жаль в світовій літературі відомості по розповсюдженості ААД у дітей представлені лише невеликою кількістю серйозних наукових робіт (табл.1.2)

Таблиця 1.2 Розповсюдженість ААД у дітей у світі по даним різних авторів.

| Автори, місце дослідження | Тип дослідження | Розповсюдженість ААД | Вік досліджуваних | Група антибіотика |
|----------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------|---------------------------------|
| Mitchell и соавт. ; США | Вивчення Розповсюдженості | 22 із 76 (28,9%) | 12-47 міс. | Амоксицилін/клавунат |
| Vanderhoof и соавт. ; США | РКД | 25 із 95 (26%) | Від 6 міс. До 10 років. | Всі. |
| Arvola и соавт.; Фінляндія | РКД | 9 із 58 (16%) | Від 2 тиж. До 12.8 років | 38 із 58 отримували амоксицилін |
| Jirapinyo и соавт. Таїланд | КД | 8 із 10(80%) | 1-36 міс. | Всі |
| La Rosa и соавт.; Італія | КД | 31 із 52 (62%) | Середній Вік 6.6 років | Всі |
| Sekhi и соавт.; Японія | КД | 16 із 27 (59%) | Не вказано | Всі |
| Kotowska и соавт.; Польща | РКД | 22 із 127 (17,3 %) | Від 5 до 15 років | Всі |

РКД-рандомізоване контрольне дослідження. КД-клінічне дослідження [16,28,32].

1.2 Роль мікробіоти в організмі людини:

Інфекції, ксенобіотики, лікарські засоби відносяться до числа найбільш значимих факторів, що обумовлюють мікроекологічні порушення у людини, а особливо у дитини[49].

З погляду сучасного нормальну мікробіоту роздивляються як комплексну, динамічно сбалансовану екосистему, що характеризується відповідним складом в залежності від ніші, що вона займає в організмі людини. Під дією різноманітних ендо та екзогенних факторів кількісний та якісний склад мікробіоти може змінитися [17,59].

Видимі зміни мікробної флори приводять до виникнення різноманітних порушень обмінних процесів, що відіграють важливу роль в патогенезі різноманітних захворювань, в основному в патології ШКТ. При нормальному стані макроорганізму мікробіоценоз представляє собою складну асоціацію мікроорганізмів, що впливають на життєдіяльність один одного і знаходяться в постійному взаємозв'язку з організмом хазяїна, зберігаючи його здоров'я шляхом підтримання біохімічного, метаболічного і імунного балансу[6,53].

Можливість виконання такої важливої та багатогранної функції виконується кишковою мікробіотою в першу чергу за рахунок формування колонізаційної резистентності, яка забезпечується конкуренцією з екзогенними бактеріями за рецептори зв'язування і фактори харчування. [54]

Також кишкові бактерії посилюють гідроліз білків, зброжують вуглеводи, омиляють жири, мають амілазну та казенолітичну активність, беруть участь в метаболізмі жовчних кислот, холестерину, ксенобіотиків навколишнього середовища. Індогенна мікробіота може синтезувати багато необхідних для організму вітамінів, а також відіграє важливу роль в регуляції сорбції та екскреції багатьох іонів та катіонів.[4,49]

Різні лікарські засоби можуть викликати різноманітні виражені мікробіологічні порушення ШКТ. В їх числі переважають різні антибактеріальні засоби (АЗ), які часто і широко використовують для лікування більшості спектру захворювань у дітей. Однак, оказуючи специфічну дію на патогенний збудник, АЗ паралельно діють на індогенну флору, приводячи до зменшення даної флори з можливим розвитком ААД.[31]

Розділ 1.3 Класифікація ААД

Класифікація. По МКХ-10 ААД відносять до K91.8 — «Інші порушення органів травного тракту після медичних процедур, що не класифіковані в інших рубриках. Що стосується термінологічних особливостей для позначення клінічних форм ААД, то в останні роки загальноприйнятим вважається розділення ААД на ААД без ознак коліту, антибіотикасоційований коліт (ААК) і псевдомембранозний коліт (ПМК). В свою чергу, ААД ,викликана *Cl. Difficile* , може бути розділена на діарею без коліту, коліт без псевдомембран, псевдомембранозний коліт та фульмінантний коліт[11,29].

Табл. 1.3 Класифікація ААД

| ААД не пов'язана з <i>Clostridium difficile</i> | <i>Clostridium difficile</i> -асоційованна діарея |
|--|---|
| 1. ААД без ознак коліту («Mild illness» - помірне нездужання) | |
| 2. Антибіотик-асоційований коліт(сегментарний геморагічний коліт) | 1. Діарея без коліта 2. Коліт без псевдомембран 3. Псевдомембранозний коліт 4. Фульмінантний коліт |
| 3. Псевдомембранозний коліт | |

Роль *Cl.difficile* в розвитку ААД, останні дані та можливі прогнозування, інші етіологічні інфекційні агенти виникнення ААД.

Clostridium difficile є причиною розвитку ААД у 10-25% випадків і причиною ПМК у 95% випадків. За останні роки значно зросла захворюваність ААД, що викликана кlostридіальною інфекцією і збільшилися випадки тяжкого перебігу хвороби з летальним наслідком[23].

Вперше описана в 1935 році Hall I. I O'Toole. *Clostridium difficile* відноситься до облигатних анаеробів, є грампозитивною спороутворюючою бацилою з фекально-оральним шляхом передачі. Ця бактерія продукує два цитотоксини: А і В, дія яких у багато чому обумовлює клінічну картину захворювання. Цей збудник був ідентифікований як етіологічний фактор антибіотикасоційованого ПМК лише у 1978 році[41]

Після дії антибіотиків, що порушують нормальну мікрофлору кишечника, кислотостійкі спори *Cl.difficile* ,що потрапили в ШКТ , не подавляються

антагоністичними мікроорганізмами, а проростають в вегетативні форми, що продукують екзотоксини – фактори А і В [21].

Дані, що є в літературі, щодо потенційної ролі *Clostridium difficile* в розвитку ААД у дітей є дискусійними, так як новонароджені і діти раннього віку часто являються безсимптомними носіями. Перша зустріч дитини з *Clostridium difficile* проходить після народження. Результати досліджень американських вчених, доказово приводять факт, що основним джерелом інфікування дитини в пологовому є навколишнє середовище. Частота носійства у дітей збільшується з віком, становить 2,5% у період новонародженості, 84,4% у віці до 2 років і 30,3% у віці після 2 років [35].

Часто у дітей з синдромом ААД відмічається виділення іншого виду клостридій – ентеротоксигених *C. Perfringens* (частіше всього серовар А). По даним деяких авторів *C. Perfringens* являється до 20% причин виникнення ААД. Ентеротоксин *C. Perfringens* в кишечнику не всмоктується і визначається в крові хворих, тим самим обмежуючи зону пошкодження кишечника [24].

Одночасно з патогенними клостридіями у хворих з синдромом ААД виділяють ентеротоксигенні штами *B. fragilis*, при чому частота виділення підвищується з віком дітей. Дослідження, що проводилася в Польщі виявили ентеротоксинпродукуючі штами *B. fragilis* у 7% пацієнтів з ААД, при цьому в половині випадків *B. fragilis* поєднувалася з сdААД [24].

Важливу роль в розвитку синдрому ААД може відігравати *S. aureus*, що продукує ентеротоксин А та бікомпонентні лейкотоксини. Також в літературі є відомості, що гриби роду *Candida* можуть відігравати пряму чи опосередковану роль в розвитку синдрому ААД, відзначається, що ріст грибів роду *Candida* в кишечнику під дією АЗ розвивається набагато частіше, ніж ААД [12,30].

Патогенез розвитку ААД:

Розвиток ААД обумовлений порушенням кількісного і якісного складу мікрофлори кишечника, токсичним, фармакологічним та алергічним механізмом дії АЗ. В залежності від патогенетичної дії виділяють наступні види діареї: осмотична, секреторна, гіпермоторна та інфекційна. [14]

1. Секреторна діарея розвивається за рахунок порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот. На фоні прийому деяких антибіотиків (кліндоміцину, ампіциліну) знижується кількість 7-аденогідроксилуючих лактобактерій, що приводить до накопичення первинних жовчних кислот, які стимулюють секрецію хлора та води в порожнину товстого кишечника. Крім того, зменшення анаеробів в порожнині товстого кишечника на фоні антибактеріальної терапії супроводжується зниженням синтезу масляної

кислоти, яка регулює всмоктування натрія і води ,що також зумовлює розвитку секреторної діареї[25].

2. Гіпермоторна діарея розвивається за рахунок порушення моторики ШКТ і обумовлена головним чином фармакологічними особливостями препаратів. Еритроміцин та інші макроліди за рахунок стимуляції мотолінових рецепторів ШКТ підвищують тиск в стравохідному сфінктері, швидкість шлункової евакуації і час транзиту кишкового вмісту в проксимальних відділах товстої кишки. Клавуланова кислота стимулює перистальтику тонкого кишечника. Беталактамі АЗ, переважно цефалоспорины, можуть стимулювати моторику кишечника діючи на постсинаптичні рецептори гамааміномасляної кислоти в мезентеральних сплетіннях[24].

3. Осмотична(гіперосмолярна діарея) на фоні антибіотикотерапії може розвиватися за рахунок порушення метаболізму вуглеводів внаслідок зниження анаеробів в порожнині товстого кишечника(наприклад, на фоні прийому ампіциліну, кліндаміцину, метронідазолу, еритроміцину) Зниження розщеплення вуглеводів супроводжується підвищенням осмотичного тиску в просвіті кишечника і розвивається діарея .Також осмотична діарея може розвиватися із за неповного всмоктування антибіотиків чи їх метаболітів(наприклад цефіксиму чи цефоперазона). Також пряма токсична дія деяких антибіотиків на слизову оболонку товстого кишечника(канаміцин неоміцин, тетрацикліни) також викликає мальадсорбцію і діарею[54] .

4. Порушення кількісного і якісного складу мікрофлори кишечника супроводжується зниженням захисних функцій слизової оболонки кишечника і обумовлює розвиток патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів

(*Clostridium* spp., *Candida* spp., *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*) В останні роки все більш актуальною стає проблема інфекцій, що пов'язані з *Cl.difficile*. Це пов'язано з появою нових високовірулентних штамів *Cl.difficile* (типи р 027, 078, 106) з високою резистентністю до фторхінолонів і цефалоспоринов 2-3 покоління, з якими пов'язують збільшення частоти і тяжкості CdAD . [37].

В розвитку ААД, як правило ,реалізуються декілька механізмів розвитку діареї, які часто взаємопов'язані . Наприклад, зниження чисельності анаеробів в товстому кишечнику може призводити до осмотичної, секреторної та інфекційної діареї одночасно[52].

Клінічна картина та діагностика ААД:

Клінічна картина ідіопатичної ААД зазвичай характеризується легким перебігом.

-Симптоми з'являються на тлі застосування антибіотиків або протягом 4–6 тижнів після його припинення.

- В анамнезі таких хворих є вказівки на розвиток діареї при прийомі антибактеріальних препаратів.
 - Ідіопатична ААД проявляється водянистою діареєю до 5–7 разів на добу, що супроводжується помірним болем у животі.
- Загальний стан пацієнтів, як правило, не характеризується підвищенням температури тіла, а також лабораторними відхиленнями у вигляді лейкоцитозу[1,2].

Клінічна картина коліту, асоційованого з *Clostridium difficile*, характеризується появою симптомів під час курсу антибіотикотерапії або через 1–10 днів після припинення лікування. Можливий більш віддалений розвиток коліту через 6–8 тижнів після прийому антибактеріальних препаратів. [36]

На відміну від ідіопатичної ААД, ризик розвитку клостридій-асоційованого коліту не залежить від дози антибіотика. У більшості пацієнтів захворювання перебігає відносно легко у вигляді водянистої діареї до 10 разів на добу із переймоподібним болем у животі що супроводжується підвищенням температури тіла до 38 °С, помірно вираженою дегідратацією і лейкоцитозом.[35]

У разі тяжкого перебігу антибіотикоасоційованого коліту частота дефекації досягає 15–20 разів на добу, випорожнення з домішками крові, слизу, гною. Варіантом важкого перебігу захворювання є псевдомембранозний коліт, який становить 10 % усіх випадків ААД, зумовлених *C. difficile*-інфекцією. Як правило, при псевдомембранозному коліті спостерігається лихоманка, що досягає 38,5–40 °С, помірний або інтенсивний біль у животі переймоподібного або постійного характеру[42]

У крові спостерігається нейтрофільний лейкоцитоз ($10\text{--}20 \times 10^9$ /л), в окремих випадках – лейкомоїдна реакція. Розвивається важка дегідратація. При вираженій ексудації та значній втраті білка з калом розвиваються гіпоальбумінемія та набряки .[42]

У зв'язку з тим, що *C. difficile* не має інвазивних властивостей, дуже рідко реєструються позакишкові прояви захворювання. Описані випадки розвитку реактивного поліартриту із залученням великих суглобів, абсцесу селезінки й остеомієліту, які були зумовлені вторинною бактеріальною інфекцією. У разі прогресування хвороби можуть розвинути такі ускладнення, як токсичний мегаколон, перфорація стінки товстої кишки з розвитком перитоніту, інфекційно-токсичний шок. До рідких ускладнень належить розвиток

сепсису. У 3 % хворих із ААД спостерігається фульмінантний перебіг псевдомембранозного коліту. [18,57].

Нетипові *Clostridium difficile*- ААК включають : враження тонкої кишки, ентеропатію з втратою білка, ентероінстенальні прояви захворювання[39]

Діагностика: ААД, в тому числі *Clostridium difficile*-ААД/коліт, повинні бути запідозрені у любого пацієнта з діареєю, що отримувал антибіотики включно до 2 місяців після закінчення їх прийому . Важливим компонентом діагностики і диференційної діагностики є ретельна оцінка особливостей клінічної картини захворювання [2].

В доповнення до клінічних ознак повинні бути проведені лабораторні тести, що підтверджують чи заперечують клостридіальну інфекцію. Для *Clostridium difficile*-ААД/коліту характерні лейкоцитоз до 15000-16000/мм³, спостерігається у половини пацієнтів и більше 30000 — у 25% пацієнтів, а також гіпоальбумінемія і азотемія [22].

У пацієнтів з псевдомембранозним чи фульмінантним колітом спостерігаються зміни при рентгенологічному дослідженні. Оглядова рентгенографія черевної порожнини може виявити ознаки ілеуса, перфорації кишки(вільний газ), пневматоз, ознаки мегаколону [22].

Важливим діагностичним критерієм *Clostridium difficile*–асоційованого коліту є виявлення збудника в калі. Культуральне дослідження калу розглядується як найбільш точний метод діагностики та ідентифікації збудника. Однак такий метод є затратним та довготривалим тому рідко використовується в клінічній практиці. Найбільш зручним способом стало визначення збудника в калі шляхом ідентифікації токсину А імуноферментним методом. Тест-системи для визначення токсину А дозволяють швидко і якісно провести діагностику *Clostridium difficile*–ААД/коліту з показниками специфічності і чутливості 75 і 85% відповідно. [56].

Ендоскопічна діагностика *Clostridium difficile*–асоційованого коліту є загрозливою із за високого ризику перфорації кишки особливо при тяжких формах враження. Як правило, ендоскопія проводиться при необхідності екстреного підтвердження діагнозу, при ілеусі, а також для виключення інших життєвозагрозливих захворювань кишечника. Звичайно ендоскопічна картина *Clostridium difficile*–АК характеризується неспецифічними ознаками запалення: набряком, гіперемією слизової, втратою судинного малюнку[57].

Важливі додаткові методи діагностики ААД та методи діагностики порушення мікробіоценозу:

Лабораторна діагностика порушень мікробного складу кишечника передбачає копрологічний та біохімічний аналіз кишкового вмісту, культуральне дослідження соскобу слизової оболонки кишечника, аналіз кала на флору.[9]

Частіше за все застосовують мікробіологічне дослідження. На даний момент прийнято виділяти декілька ступенів вираженості порушень мікробіоценоза: Перша ступінь -зниження числа бифідобактерій та/чи лактобактерій на 1-2 порядку, можливе підвищення еширихій. Друга ступінь- підвищення числа еширихій з гемолітичними властивостями чи інших умовно-патогених бактерій до 10^5 – 10^7 КУО/г .Третя ступінь — виражений дефіцит біфідо і лакто-бактерій, значний ріст складних асоціацій умовно-патогенних до рівня до 10^6 – 10^7 КУО/г и більше ; Четверта ступінь — бактеріємія, сепсис .[20]

Копрологічний метод діагностики є зручним, економічно вигідним та дозволяє провести широку диференційну діагностику захворювань ШКТ, в тому числі оцінити зміни, які відбуваються в ШКТ при ААД. Дане дослідження дозволяє оцінити: наявність глистів, їх яєць, найпростіших; перетравлючу та ферментну здатність підшлункової залози та кишечника ; роботу жовчного міхура; наявність запальних процесів у кишечнику; швидкість проходження їжі по травному каналу. [26]

1.4 Основні аспекти у лікуванні ААД. Стандарти лікування cdААД. Пробіотики та їх роль у лікуванні ААД, останні наукові дослідження.

Сучасні клінічні рекомендації ,що запропоновані Американською колегією гастроентерологів (АКГ), чітко регламентують тактику ведення хворих з ААД та *Clostridium difficile*–АК . У більшості хворих ААД протікає в самостійно елемінуючій формі, не потребує специфічного лікування і минає після відміни антибіотиків чи/або застосування симптоматичного лікування, що включає застосування регідраційної терапії рідиною та електролітами .В тих випадках, коли захворювання протікає з явними ознаками коліту, виникає необхідність у проведенні антибактеріальної терапії, що активна у відношенні *Clostridium difficile* .[10]

Хоча діагноз *Clostridium difficile*–АК повинен бути підтверджений до початку специфічного лікування , сучасні рекомендації АКГ допускають емпіричне застосування антимікробних препаратів при тяжкому перебігу захворювання і високій ймовірності псевдомембранозного коліту [57] .

Препаратом першого ряду для лікування *Clostridium difficile*–АД/АК легкої та середньої ступеню тяжкості є метронідазол , що приймається ентерально. Існує декілька схем призначення метронідазолу: в дозі 500 мг 3 рази на день (

добова доза 1,5 мг) чи в дозі 250 мг 4 рази на добу (добова доза 1 г). Курс лікування складає 10-14 днів. Ефективність лікування оцінюється на 3-5 добу.[56]

Критерії ефективності терапії: зменшення частоти стільця, покращення консистенції стільця, покращення загального стану пацієнта, позитивна динаміка клінічних та лабораторних досліджень, відсутність нових ознак прогресування хвороби. Якщо немає відповідності цим критеріям, то терапія вважається неефективною і повинна бути коректована. Необхідно відмітити, що після досягнення клінічного ефекту для повної нормалізації стільця може потребуватися декілька неділь, а може і місяців. [12,13]

Роль пробіотиків для корекції кишкового дисбалансу, являється загальновизнаною. Описуючи патогенетичний механізм розвитку ААД відмічалось, що пусковим механізмом для розвитку ААД є в більшості випадків не пряма руйнівна дія антибіотика на слизову оболонку, а сама зміна кишкової мікробіоти ,що є тригером для запуску механізму розвитку діареї.[8]

Проводяться і були проведені масштабні наукові дослідження ,щодо ролі пробіотиків у профілактиці та лікуванні, дані досліджень у різних авторів є різними тому ефективність пробіотиків у лікуванні саме ААД недоведеною і викликає інтерес дослідників.[47]

В першу чергу, що ж таке пробіотики, які вони є, яка їхня роль в медицині і яке їх практичне значення?

Перші дані про те, що бактерії, які надходять до організму людини з їжею, можуть бути корисні для здоров'я, з'явилися на межі ХХ століття. Лауреат Нобелівської премії вчений І. І. Мечников припустив, що споживання великої кількості кисломолочних продуктів, які містять бактерії роду *Lactobacillus* («кисле молоко»), може збільшити тривалість життя та покращити його якість, тому що ці бактерії, надходячи в товсту кишку, пригнічують життєдіяльність небажаних мікроорганізмів [5,47] .

Класифікація пробіотиків(прийнята в 1996 році)

Класичні монокомпонентні препарати, що містять один штам бактерій: лактобактерин,біфідумбактерин. II покоління самоелімінуючі антогоністи: бактисубтил, біоспорин, споробактерин,тощо ;

III покоління - комбіновані препарати, що складаються із декількох штамів бактерій(полікомпонентні) чи ті, що містять добавки, що посилюють їх: аципол, ацилакт, лінекс, біфіліз, біфіформ; IV – покоління іммобілізовані на сорбенті живі бактерії, представники нормофлори. До них відносяться біфідумвмісні пробіотики: біфідумбактерин форте, пробіфор, тощо[26,60].

Все більшу популярність набуває другий клас препаратів для регуляції кишкової мікрофлори, що отримав назву пребіотики. Пребіотики-це препарати чи біологічно активні добавки немікробного походження, що можуть позитивно впливати на організм через селективну стимуляцію роста чи метаболічної активності нормальної мікрофлори кишечника. В цю групу входять препарати, що відносяться до різних фармакологічних груп, але мають спільну властивість: стимулювати ріст нормальної мікрофлори кишечника. Найбільш популярні з них це дуфалак, хілак-форте, лактулоза, лізоцим, пантотенова кислота, препарати інуліна, тощо. В схемах пробіотичної корекції пребіотики використовуються ,звичайно, в якості додаткового лікування [51].

Характеристика пробіотичних препаратів:пробіотики 1 покоління: біфідумбактерин та лактобактрин застосовуються як монопрепарати, переважно ,для профілактики захворювань чи для корекції дисбіоза 1 ступеня.Пробіотики 2 покоління складаються зі спорових бацил и дріжжеподібних грибів. Спорові препарати містять бацили ІР чи січну паличку у вигляді одного штама (бактиспорин и споробактерин) чи в поєднанні з лехієноформними бацилами(біоспорин). [51]

Препарат із дріжжеподібних грибів(ентерол) включає сахароміцети. Не дивлячись на те, що спорові бацили і дріжжеподібні грибки не відносяться до облигатної мікрофлори людини, при потрапленні в організм вони виконують функції схожі з препаратами з нормальної мікрофлори. В основі їх дії лежить здатність пригнічувати патогенну і умовно-патогенну флору. Самоелімінуючі антагоністи призначаються при легких та середньотяжких ступенях тяжкості ГКІ, гострих неінфекційних діареях, звичайно коротким курсом на 5-7 днів, з наступним доліковуванням пробіотиками із нормальної мікрофлори. Препарат ентерол також рекомендується для лікування ААД ,так як доведена його антогоністична активність по відношенню до клостридій.[38,42]

Пробіотики 3 покоління представляють собою комбіновані препарати. Це можуть бути полікомпонентні пробіотики, що представляють собою суміш декількох симбіотичних штамів одного(ацилакт, аципол(чи різних (лінекс, біфіформ) видів, що посилюють дію один одного..Пробіотики 3 покоління такі як ацилакт, аципол, біфіформ призначаються в випадках захворювання ГКІ середнього чи тяжкого ступеня(при ГКІ тяжкого ступеня- тільки в комплексній терапії)[26,34]

Пробіотики 4 покоління представлені 2 сорбованими препаратами-біфідумбактерином-форте і пробіформ. Дані пробіотики містять біфідобактерії, що іммобілізовані на частинках подрібненого вугілля. За рахунок такої структури сорбовані біфідумбактерії ефективно колонізують слизову оболонку кишечника, ї обумовлюють більш сильну протективну дію. Такі препарати краще, ніж несорбовані препарати подавляють патогену і умовно-патогенну флору[58].

Перше використання пробіотиків для лікування пацієнтів з ААД описано в медичній літературі більше ста років тому назад. В наш час відомо декілька механізмів розвитку, що дозволяють пояснити їх ефекти в лікуванні ААД. Так, показано, що призначення пробіотиків супроводжується зменшенням колонізації шлунково-кишкового тракту патогенними організмами. Продемонстровано, що ряд пробіотиків в процесі свого росту продукують кислоти, що знижують рН кишкового вмісту і пригнічують розмноження ряду патогенів, в тому числі і ентерогеморагічної кишкової палички. Крім того, ряд штамів пробіотиків прямо продукує антимікробні з'єднання. Не менше важлива імуномодулююча дія пробіотиків, що також впливає на перебіг ААД. [40]

Досліджень ефективності застосування пробіотиків в профілактиці розвитку ААД на сьогоднішній день проведено досить багато. Результати цих досліджень були викладені в метаналізах, що публікувалися в останні роки. В роботі E. Videlock, F. Cremonini після ретельного відбору і виключення даних дослідження низької якості підсумовані результати 34 клінічних досліджень. Авторами показано, що профілактичне застосування пробіотиків дозволяє значно знизити частоту розвитку ААД(на 47%), при цьому показник NNT (number need to treat – кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання відповідного результату) такого лікування, по результатам проведеного дослідження, склав 8 [44].

Одночасно були опубліковані результати метаналізу, проведеного S. Hempel et al. В даній роботі було продемонстровано, що при профілактичному прийомі пробіотиків ризик розвитку ААД знижується на 42%, а показник NNT складає 13[48].

Ще один метаналіз був опублікований через декілька місяців після двох попередніх. В результаті проведеного аналізу було встановлено, що ризик розвитку ААД в цілому при застосування пробіотиків у госпіталізованих хворих знижується на 39%, а ризик розвитку псевдомембранозного коліту- на 63%. При цьому показник NNT склав 11 в відношенні профілактики ААД і 14 для профілактики псевдомембранозного коліту. Звертає на себе увагу той факт, що в більшості досліджень, включених в цей метаналіз, оцінювалась профілактична активність препаратів, що містять *Lactobacillus*, а період спостереження не перевищував 4 тижні [61].

Однак, всі позитивні висновки процитованих вище метаналізів не нашли ніякого підтвердження в результатах глобального проспективного дослідження. Метою якого була оцінка впливу комплексного препарату пробіотиків, що містив біфідо- і лактобактерії в кількості 6×10^6 мікроорганізмів на частоту розвитку ААД. В дане дослідження включалися пацієнти старше 65 років, які отримували хоча б одну дозу антибіотиків. Вони були рандомізовані в одну з двох груп і отримували або активний

препарат, або плацебо 1 раз в день протягом 3 тижнів. Ефективність профілактики оцінювалася по частоту розвитку ААД протягом 8 тижнів. Після проведеного скринінга більше чим 17 тис. пацієнтів, всього в дослідження увійшов 2981 пацієнт. (відношення шансів 1,04; 95%). По одному із припущень, невдача проведеного дослідження пов'язана з комплексним складом препарата, що використовувався[50].

Однак в інших роботах ,що проводилися раніше, для аналізу також використовувалися дані досліджень з різними штамми і комбінаціями штамів мікроорганізмів (лактобацили, сахароміцети і навіть, в більш ранніх дослідженнях, *Enterococcus faecium*), і у всіх цих дослідженнях було доведено профілактичну дію цих препаратів. Можна припустити, що для більш успішної профілактичної дії пробіотиків їх необхідно застосовувати у визначених вікових групах (люди похилого віку, діти молодшого віку), враховуючи особливості мікрофлори в згаданих групах, хоча і це припущення, безумовно, потребує подальшого підтвердження в проспективних, добре організованих дослідженнях.[46]

Оцінка можливості профілактичної дії пробіотиків виключно в відношенні розвитку псевдомембранозного коліту дана в систематичному огляді Кокранівської спілки, обублікованому в 2013 році. В даній роботі були проаналізовані результати 23 рандомізованих клінічних досліджень, в яких приймало участь 4213 пацієнтів. При комплексній оцінці результатів вказаних досліджень було встановлено, що профілактичне застосування пробіотиків дозволяє знизити частоту розвитку псевдомембранозного коліту на 64% (з 5,5 до 2%). При цьому результат не залежав від виду пробіотика, його дози і віку хворих(діти та люди похилого віку), яким призначався препарат. Таким чином, на підставі отриманих даних автори прийшли до висновку, що на сьогоднішній день існують помірні переконливі докази ефективності і безпечності застосування пробіотиків з метою профілактики розвитку псевдомембранозного коліту[55] .

В наш час найбільш перспективним направленням в комплексному лікуванні і особливо профілактиці, ААД у дітей вважається використання пробіотиків. Одним з таких пробіотичних препаратів, що добре зарекомендував себе в педіатричній практиці, є Аципол. Препарат складається із суміші живих ацидофільних лактобацил (*Lactobacillus acidophilus* NK1, NK2, NK5, NK12) і полісахариду кефірних грибків, що містять водорозчинний полісахарид, висушений особливим способом в середовищі культивування. *L. acidophilus*, роду *Lactobacteriaceae*, сімейству *Lactobacillus*. По механізму дії- це багатofакторний лікарський засіб, який має антагоністичну активність по відношенню ряду патогенних і умовно патогенних мікроорганізмів, надає вплив на мікрофлору кишечника, підвищує імунологічну реактивність організму. [55]

РОЗДІЛ II

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених дітей

Робота виконана на базі медичного інституту, Сумського Державного Університету (СумДУ) на кафедрі сімейної медицини (завідувач кафедри, д.мед.н., професор Орловський В.Ф.).

В дослідження увійшли діти (276 дитини), які хворіли на гострі респіраторні захворювання, віком від 0 до 18 років, що отримували лікування антибіотиками у інфекційному відділенні Сумської міської дитячої клінічної лікарні (СМДКЛ), в педіатричному відділенні Конотопської центральної лікарні, в амбулаторії Сумської міської лікарні номер 4 за період з 2015 по 2016 рік.

У дослідження увійшли діти від народження до 18 років, що отримували антибіотики з приводу захворювання на ГРЗ і у яких в період обстеження (від початку призначення АЗ до повного клінічного видужання 5-14 днів) появилися симптоми ААД. Спочатку пацієнти були розподілені на 4 підгрупи, залежно від віку:

- підгрупу 1 склали діти від народження до 2 років (89 хворих);
- підгрупа 2 - діти від 3 років до 5 (80 хворих);
- підгрупу 3 склали діти від 6 років до 12 (63 хворих);
- підгрупа 4 - діти від 13 до 18 років (44 хворих).

2.2. Методи дослідження

Усім дітям, які були обстежені проведені, загально клінічні та лабораторні дослідження.

1. Загально клінічні методи дослідження: вивчалися особливості анамнезу: на яку добу після початку антибіотикотерапії з'явилася діарея, скарг- наявність чи відсутність відчуття здуття, клінічної картини : скільки разів на добу випорожнення, колір та консистенція калових мас , у дітей у яких з'явилися симптоми ААД при прийманні АЗ та протягом 7-14 днів від початку терапії.

2.Лабараторні методи обстеження- загально клінічний аналіз крові, наявність чи відсутність лейкоцитозу та підвищення ШОЕ).

Копрологічний метод діагностики проводився всім дітям, для виявлення можливого зниження здібності травної системи до перетравлювання та всмоктування : рівень вмісту рослинної клітковини, що перетравлюється, рослинної клітковини, що не перетравлюється, жирних кислот, мила, крохмалю. Ознак запального процесу у кишечнику: слизу, лейкоцитів, аналіз на приховану кров, аналіз на білок. Копрологічний аналіз проводився без виключення всім дітям у яких були клінічні ознаки ААД .

Додатково в групах яким в подальшому до симптоматичної терапії були додані пробіотики проводився мікробіологічний аналіз калу до початку терапії і після її проведення (клінічного видужання).

Копрологічний матеріал. Варіанти норми залежно від віку:

- 1.Кількість: у доношених дітей до року 50-70 гр., недоношених 35-60 гр.
- 2.Запах : у дітей на грудному вигодовуванні кислий, на штучних сумішах-гнило-стний, у дітей від року- звичайний каловий, але не різкий.
3. Слиз, кров, розчинний білок у нормі відсутній у всіх.
- 4.Дендрит : різна кількість у різних групах.
5. Крохмаль, клітковина, сполучні волокна у нормі відсутні у всіх.
6. Жирні кислоти: у дітей до року- поодинокі кристали, старше 1 року-відсутні.
7. Мила- у новонароджених- у невеликій кількості, старше року – сліди.
8. Лейкоцити- поодинокі у всіх [74].

Мікробіологічний аналіз калу:

- 1.Патогенні мікроби сімейства кишкових-відсутні.
- 2.Загальна кількість кишкової палички .
- 3.Кишкова паличка зі слабо виражені ферментативними властивостями до 10%
- 4.Гемолізуюча кишкова паличка- немає.
- 5.Гемолітичний стафілокок- немає
- 6.Ентерокок 10^6 - 10^7 .
- 7.Біфідобактерії 10^8 .
8. Мікроби роду протея до 10^3 .
9. Дріжджоподібні гриби до 10^4 .
- 10.Лактобактерії до 10^8

3. Аналітико-статистичні методи дослідження

Опис кількісних ознак проводився з використанням параметричних і непараметричних методів.

Розраховувалися середня арифметична (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середня помилка середньої арифметичної (m).

Отримані середні величини порівнювалися з середніми величинами різних груп хворих. Порівняння незалежних груп за кількісними ознаками з нормальним розподілом значень проводилося з використанням класичного або модифікованого критерію Стюдента.

Критерієм достовірності різниці вважалася достовірність (p), рівна або більша 95 % (ризик помилки 5 % і менше, в долях одиниці - 0,05 і менше).

РОЗДІЛ III

Табл.3.1 Клінічні показники дітей , у яких на фоні та після прийому АЗ з'явилися симптоми ААД :

| Параметри | Підгрупа 1 N= 89 | підгрупа 2 N=80 | підгрупа 3 N= 63 | Підгрупа 4 N = 44 |
|--|----------------------|---------------------|---------------------|----------------------|
| Частота виникнення ААД у різних вікових групах | 46,07± 5,31 n= 41 | 28,75±5,09 n= 23 | 9,52± 3,73 n= 6 | 4,55± 3,18 n= 2 |
| | СШ 2,35 p<0.05 | | p>0.05 | |
| День на який з'явилися симптоми (M±m) | 2,048±0,1673 | 3,652±0,6082 | 4,33±1,8915 | 5±2 |
| | СШ 2,5 p<0.05 | | p>0.05 | |
| Середній вік (М) дітей з симптомами ААД (міс) | 8,1±1,01051 | 44,34±1,9113 | 82±5,727 | 168±12 |
| | СШ 16,77 p<0.01 | | СШ 6,46 p<0.01 | |
| Випорожнення > 5 разів на добу (%) | 51,22±7,90 | 39,13±10,41 | 33,33±21,08 | 0 |
| | p>0.05 | | p>0.05 | |
| Метеоризм (%) | 60,90±7,71 | 34,78±10,15 | 33,33±21,08 | 0 |
| | СШ 2,04 p<0.05 | | p>0.05 | |

Примітка*р- достовірність різниці, СШ (співвідношення шансів) -t критерій (Стюдента)

У дітей, що приймали антибактеріальні препарати оцінювалися частота розвитку діареї, середній вік дітей у яких виникли симптоми ААД, день на який з'явилися симптоми ААД, кількість випорожнення на день, здуття та метеоризм, біль. В обстежені діти були розподілені з самого початку на 4 підгрупи:

- підгрупу 1 склали діти від народження до 2 років (89 хворих);
- підгрупа 2 - діти від 3 років до 5 (80 хворих);
- підгрупу 3 склали діти від 6 років до 12 (63 хворих);
- підгрупа 4 - діти від 13 до 18 років (44 хворих).

У підгрупі 1 ААД виникала у $46,07 \pm 5,31$ % (N=89); у підгрупі 2 діарея виникла у $28,75 \pm 5,09$ % (N=80); у підгрупі 3 діарея виникла $9,52 \pm 3,73$ % (N=63); у підгрупі 4 діарея на фоні та після приймання пробіотиків виникла у $4,55 \pm 3,18$ (N=44). Розрахунок дня на який виникли симптоми антибіотик-асоційованої діареї проводився у всіх групах у середньому ($M \pm m$). У підгрупі 1 діарея виникала в середньому на $2,048 \pm 0,1673$ день; у підгрупі 2 ААД виникала в середньому в у $3,652 \pm 0,6082$ день; у підгрупі 4 симптоми діареї виникли в середньому на $4,33 \pm 1,89$ день; у підгрупі 4 ААД виникала в середньому на 5 ± 2 день. Найшвидше діарея виникала в дітей від народження до 2 років – в середньому на 2 день лікування, найповільніше в дітей від 13 до 18 років – в середньому на 5 день лікування. (Див. Додаток А)

Випорожнення більше 5 разів на добу у підгрупі 1 спостерігалися у $51,22 \pm 7,90$ %; у підгрупі 2- у $39,13 \pm 10,41$ %; у підгрупі 3- у $33,33 \pm 21,08$ % дітей. У підгрупі 4 випорожнення більше 5 разів на добу не спостерігалося.

Метеоризм виникав у дітей від народження до 2 років у $60,90 \pm 7,71$ %; в дітей від 3 років до 5- у $34,78 \pm 10,15$ %; у дітей від 6 до 12 років у $33,33 \pm 21,08$ %; у дітей від 13 до 18 років метеоризм не спостерігався.

Розрахунок критерія Стюдента (t) та достовірність різниці (p):

В підгрупі 1 діарея виникала частіше, ніж в підгрупі 2 (СШ 2,35; $p < 0.05$).

В підгрупі 1 діарея на фоні та після закінчення антибіотикотерапії виникла швидше ніж в підгрупі 2 (СШ 2,5; $p < 0.05$).

Між підгрупами 3 та 4 достовірність відсутня.

В підгрупі 1 метеоризм спостерігався частіше ніж в підгрупі 2 (СШ 2,04; $p < 0.05$).

Між підгрупами 3 та 4 достовірність відсутня. (Див. Додаток Б)

Середній вік хворих дітей склав у місяцях $8,1 \pm 1,01$ у підгрупі 1, та $44,34 \pm 7,91$ -у підгрупі 2 (СШ 16,77; $p < 0.01$). У підгрупі 3 середній вік хворих $82 \pm 5,72$ тоді як в підгрупі 4 середній вік хворих був 168 ± 12 (СШ 6,46; $p < 0.01$). У дітей старшого віку ризик розвитку діареї менший.

Оцінюючи клінічні зміни, копрологічний матеріал, мікробіологічний аналіз калу та ефективність лікування пробіотиками , підгрупи були об'єднані в дві групи- група А діти від народження до 2 років(41 дитина) , та група В- діти від 3 років до 18 років (31 дитина). Кожна з груп була розділена на групу А+ (20 дітей) та А- (21 дитина) та на групу В+(15 дітей) і В-(16 дітей) -групи А+, що отримувала пробіотики та групу А-, що не отримувала ; групу В+, що отримувала пробіотики та групу В - , що отримувала тільки симптоматичну терапію.

Симптоми ААД на третій день лікування у групи А , що приймала пробіотики спостерігалися у $25 \pm 9,93\%$, а в групи, що приймала тільки симптоматичну терапію спостерігалися у $61,90 \pm 10,86\%$. У групи В+ на 3 день лікування діарея зберігалася у $33,33\% \pm 12,6\%$, а в групи В- антибіотик-асоційована діарея спостерігалася у $62,5 \pm 12,5\%$.

Симптоми ААД на 5 день лікування у групи А+ спостерігалися у $5 \pm 5\%$, тоді як в групи, що не приймала пробіотики додатково до симптоматичної терапії антибіотик-асоційована діарея спостерігалася у $42,86 \pm 11,07\%$. У групи В+ діарея зберігалася на 5 день лікування у $13,33 \pm 9,09\%$, а в групи В- симптоми ААД на 5 день лікування, зберігалися у $18,75 \pm 10,08\%$.

Табл. 3.2 Кількість дітей (%) в різних групах з симптомами ААД на 3 та 5 день після відміни антибіотику і лікування:

| Симптоми ААД на третій день лікування(випорожнення > 3 разів на добу | A+ | A- | B+ | B- |
|---|-----------------|-------------|------------|-------------|
| | 25±9.93 | 61.90±10.86 | 33.33±12.6 | 62.5±12.5 |
| | СШ 2,5; p< 0.05 | | p > 0.05 | |
| Симптоми ААД на 5 день лікування (випорожнення > 3 разів на добу | A+ | A- | B+ | B- |
| | 5±5 | 42.86±11.07 | 13.33±9.09 | 18.75±10.08 |
| | СШ 3,1; P<0.01 | | p>0.05 | |

У групі А+ діарея на 3 день лікування спостерігалася у 25% тоді як в групі А- діарея зберігалася у 60% (СШ 2,5;p<0.05). В групі ,що приймала додатково пробіотики діарея на 3 день лікування спостерігалася у 2 рази менше, ніж у групі, що не приймала. В групі В+ діарея на 3 день лікування спостерігалася у 33%, тоді як в групі В- 62%(p>0.05). Між групами В+ і В- різниця не є достовірною.

На 5 день лікування симптоми діареї спостерігалися в групі А+ у 5%, тоді як в групі А- у 42% (СШ 3,1; p<0.01). В групі А+ діарея на 5 день лікування спостерігалася у 3 рази менше, ніж в групі, що не приймала. В групі В+ діарея на 5 день лікування спостерігалася у 13%, тоді як в групі В- діарея спостерігалася у 18% (p>0.05)-різниця не достовірна. (Див. Дод. В)

Табл.3.3 Клінічні зміни у дітей різних груп:

| День на який зникла діарея ($M \pm m$) | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| A+ | A- | B+ | B- |
| 2,4 \pm 0,255547 | 3,80952 \pm 0,33537 | 2,6 \pm 0,2895 | 3,25 \pm 0,26615 |
| День на який зник метеоризм($M \pm m$) | | | |
| 1,85 \pm 0,16662 | 2,47612 \pm 0,2025 | 1,93333 \pm 0,20625 | 2,0625 \pm 0,3302 |
| 1)СІШ 3,3; $p < 0.01$ | | $p > 0.05$ | |
| 2)СІШ 2,4 $p < 0.05$ | | $p > 0.05$ | |

Визначався в середньому день на який зникла діарея в різних групах($M \pm m$). В групі А +діарея зникла в середньому на 2,4 \pm 0,2555 день ; тоді як в групі А- діарея зникла в середньому на 3,8 \pm 0,33 день. Метеоризм у групі А+ зник в середньому на 1,85 \pm 0,16 день ;в групі А- метеоризм зник у середньому на 2,47 \pm 0,20. У групі В+ діарея в середньому зникла на 2,6 \pm 0,28 день ; в групі В- діарея зникла 3,25 \pm 0,26. У групі В+ метеоризм зник в середньому на 1,93 \pm 0,20 день; в групі В- метеоризм зник на 2,06 \pm 0,33 день.

В групі до 2 років яка вживала пробіотики додатково до симптоматичної терапії зменшилася тривалість діареї в 3 рази (СІШ 3,3; $p < 0,01$). В групі від 2 років до 18 років різниця не достовірна($p > 0.05$). В групі до 2 років ,що вживала пробіотики додатково до симптоматичної терапії зменшилась тривалість метеоризму в 2 рази (СІШ 2,4; $p < 0.05$). В групі від 2 років до 18 років різниця не достовірна($p > 0.05$)

Таб.3. 4 Показники копрологічного обстеження до лікування ААД

| | Група А (%) | Група В(%) |
|---|--------------|-------------|
| Зміна кольору калу | 100 | 100 |
| Наявність слизу в калі | 58,54 ± 7,79 | 48,39±9,12 |
| ↑ лейкоцитів | 34,15±7,50 | 32,26±8,53 |
| Наявність крові | 4,88±3,41 | 0 |
| Наявність крохмалю | 78,05±6,54 | 70,91±8,29 |
| Наявність жирних кислот | 73,1±7,01 | 67,74±8,3 |
| Наявність мила | 90,24±4,69 | 80,65±7,4 |
| Наявність рослинної клітковини, що перетравлюється | 60,98±7,71 | 58,06±9,01 |
| Наявність рослинної клітковини, що не перетравлюється | 60,98±7,71 | 48,39±9,12 |
| ↑ йодофільної мікрофлори | 95,12±3,41 | 87,10±6,12 |

Зміна кольору калу спостерігалася в групах А і В у 100 %. Наявність слизу в калі спостерігалася у 58,54 ±7,79%- у групі А і у 48,39±9,12%- у групі В відповідно. Підвищення лейкоцитів у групі А було в у 34,15±3,41%, в групі В-у 32,26±8,53%. Кров у калі у групі А була у 4,88±3,41%, в групі В- не спостерігалася. Наявність крохмалю у групі А була у 78,05±6,54%,у групі В-у 70,91±8,29%. Наявність жирних кислот у групі А була у 73,1±7,01%,у групі В –у 67,74±8,3%. Наявність мила у групі А спостерігалася у 90,24±4,49%,у групі В- у 80,65±7,4%. Наявність рослинної клітковини, що перетравлюється у групі А спостерігалася у 60,98±7,71%,у у групі В-у 58,06±9,01%.Наявність рослинної клітковини, що не перетравлюється у групі А спостерігалася у

60,98±7,71%, в групі В- у 48,39±9,12%. Підвищення йодофільної флори у групі А було у 95,12±3,41%, у групі В-у 87,10±6,12%.

Таб.3.5 Показники копрологічного обстеження після лікування в групі А:

| Показник | Група А+ (%) | Група А- (%) |
|---|--------------|--------------|
| Зміна кольору калу | 0 | 9,52±6,56 |
| Наявність слизу в калі | 5%±5 | 28,57±10,10 |
| ↑ лейкоцитів | 5±5 | 23,81±9,5 |
| Наявність крові | 0 | 0 |
| Наявність крохмалю | 0 | 19,05±8,78 |
| Наявність жирних кислот | 0 | 23,81±9,52 |
| Наявність мила | 5±5 | 19,05±8,78 |
| Наявність рослинної клітковини, що перетравлюється | 0 | 19,05±8,78 |
| Наявність рослинної клітковини, що не перетравлюється | 0 | 9,52±6,56 |
| ↑ йодофільної мікрофлори | 15±8,19 | 47,62±11,17 |

Після клінічного видужання результати копрограми в різних групах (А+ та А-) були такі: У групи А+ кал був нормального кольору, в групі А- спостерігалася зміна кольору калу у 9,52±6,56%. Наявність слизу в калі у групі А+ були у 5±5%, а в групі А- у 28,57±10,10%. Збільшення лейкоцитів у групі А+ було в 5±5%, в групі А- у 23,81±9,5. Кров у калі була відсутня в обох групах. Жирні кислоти в калі були відсутні у групи А+ ,у групи А- були присутні у 23,81±9,52%. У групі А+ рослина клітковина, що перетравлюється та рослинна клітковина, що не перетравлюється після лікування була відсутня. У групі А- рослинна клітковина у калі була присутня у 19,52±8,78%

та у $9,52 \pm 6,56\%$ відповідно. Йодофільна мікрофлора була присутня у групі А+ у $15 \pm 8,19\%$, а в групі А- у $47,62 \pm 11,17\%$. (Див. Додаток Г)

Таб.3.6 Показники копрологічного обстеження після лікування ААД в групі в групі В:

| Показник | Група В+ (%) | Група В- (%) |
|---|------------------|-------------------|
| Зміна кольору калу | 0 | 0 |
| Наявність слизу в калі | 0 | $12,5 \pm 8,54$ |
| ↑ лейкоцитів | $6,67 \pm 6,67$ | $12,5 \pm 8,54$ |
| Наявність крові | 0 | 0 |
| Наявність крохмалю | 0 | $12,5 \pm 8,54$ |
| Наявність жирних кислот | 0 | $18,75 \pm 10,08$ |
| Наявність мила | $6,67 \pm 6,67$ | $12,5 \pm 8,54$ |
| Наявність рослинної клітковини, що перетравлюється | 0 | $12,5 \pm 8,54$ |
| Наявність рослинної клітковини, що не перетравлюється | 0 | $6,25 \pm 6,25$ |
| ↑ йодофільної мікрофлори | $13,33 \pm 9,09$ | $43,75 \pm 12,81$ |

Після клінічного видужання у копрологічному матеріалі колір калу нормалізувався в обох групах. У групі В+ слиз в калі був відсутній, а в групі В- спостерігався в $12,5 \pm 8,54\%$. Підвищення лейкоцитів у групі В+ було в $6,67 \pm 6,67\%$, а в групі В- у $12,5 \pm 8,54\%$. Кров в обох групах була відсутня. Крохмаль, жирні кислоти в групі В+ були відсутні, а в групі В- були наявні у $12,5 \pm 8,54\%$ та $18,75 \pm 10,08\%$ відповідно. Мила були наявні у групі В+ у $6,67 \pm 6,67\%$, в групі В- у $12,5 \pm 8,54\%$. Рослина клітковина, що перетравлюється, та , що не перетравлюється в групі В+ була відсутня, а в

групі В- була $12,5 \pm 8,54\%$ та $6,25 \pm 6,25\%$ відповідно. Збільшення йодофільної мікрофлори спостерігалось у $13,33 \pm 9,09\%$ у групі В+ та у $43,75 \pm 12,81\%$ у групі В-. (Див. Додаток Д)

Таб.3.7 Мікробіологічний аналіз калу у групи А+ до початку терапії:

| Мікрофлора | Межі коливань | Зниження↓ підвищення↑ кількість дітей (%) | чи ; |
|--|-----------------|---|------|
| Біфідобактерії | До 10^8 | ↓ – $35 \pm 10,24$ | |
| Лактобацили | До 10^8 | ↓- $45 \pm 11,41$ | |
| Кишкова паличка з слабкою ферментацією | До 10% | ↑- $25 \pm 9,93$ | |
| Гемолізуюча кишкова паличка | 0 | 0 | |
| УПЕ (протей, клебсієла, ентеробактер, цитробактер) | 10^3 - 10^6 | ↑ - $75 \pm 9,93$ | |
| Золотистий стафілокок | До 10^3 | ↑ - $15 \pm 8,89$ | |
| Гемолізуючий стафілокок | До 10^2 | ↑ - $10 \pm 6,88$ | |
| Гриби роду кандіда | До 10^3 | ↑ – $80 \pm 9,18$ | |

Таб.3.8 Мікробіологічний аналіз калу у групи А+ після закінчення терапії

| Мікрофлора | Межі коливань | Зниження чи підвищення ; кількість дітей (%) |
|---|---------------|--|
| Біфідобактерії | До 10^8 | $\downarrow - 0$ |
| Лактобацили | До 10^8 | $\downarrow - 0$ |
| Кишкова паличка з слабою ферментацією | До 10% | $\uparrow - 0$ |
| Гемолізуюча кишкова паличка | 0 | 0 |
| УПЕ (протей, клебсієла, ентеробактер, цитробактер) | $10^3 - 10^6$ | $\uparrow - 10 \pm 6,88$ |
| Золотистий стафілокок | До 10^3 | $\uparrow 0$ |
| Гемолізуючий стафілокок | До 10^2 | $\uparrow - 0$ |
| Гриби роду кандіда | До 10^3 | $\uparrow - 10 \pm 6,88$ |

До початку лікування у групі А+ кількість біфідобактерій у калі була меншою за норму у $35 \pm 10,24\%$, кількість лактобактерій була знижена у $45 \pm 11,41\%$ дітей ,після лікування нормалізувалася у 100% . Кишкова паличка зі слабою ферментацією спостерігалася у збільшеній кількості в $25 \pm 9,93\%$. Умовно-патогенна флора була підвищена у $75 \pm 9,93\%$ пацієнтів. Після лікування тільки у $10 \pm 6,88\%$. Золотистий стафілокок спостерігався у $15 \pm 8,89\%$, після лікування був відсутній у аналізах. Гемолізуючий стафілок був наявний до лікування у $10 \pm 6,88\%$, після лікування був відсутній в аналізах. Гриби роду кандіда до лікування були наявні у підвищеній кількості в $80 \pm 9,18\%$, після лікування у $10 \pm 6,88\%$. (Див. Додаток Ж)

Таб.3.9 Мікробіологічний аналіз калу дітей групи В+ до початку терапії

| Мікрофлора | Межі коливань | Зниження чи підвищення ; кількість дітей (%) |
|---|---------------|---|
| Біфідобактерії | До 10^8 | $\downarrow - 20 \pm 10,69$ |
| Лактобацили | До 10^8 | $\downarrow - 26,67 \pm 11,82$ |
| Кишкова паличка з слабкою ферментацією | До 10% | $\uparrow - 26,67 \pm 11,82$ |
| Гемолізуюча кишкова паличка | 0 | 0 |
| УПЕ (протей, клебсієла, ентеробактер, цитробактер) | $10^3 - 10^6$ | $\uparrow - 66,67 \pm 12,60$ |
| Золотистий стафілокок | До 10^3 | $\uparrow - 6,67 \pm 6,67$ |
| Гемолізуючий стафілокок | До 10^2 | $\uparrow - 6,67 \pm 6,67$ |
| Гриби роду кандіда | До 10^3 | $\uparrow - 53,33 \pm 13,33$ |

Зниження кількості біфідобактерій та лактобактерій спостерігалось в дітей групи В+ у $20 \pm 10,69\%$ та $26,67 \pm 11,82\%$ відповідно. Після лікування їх кількість нормалізувалася. Кишкова паличка зі слабкою ферментацією у підвищеній кількості до лікування спостерігалася у $26,6 \pm 11,82\%$, після лікування у $6,61 \pm 6,67\%$. Умовно- патогенна флора у підвищеній кількості спостерігалася у $66,67 \pm 6,67\%$, а після лікування у $13,33 \pm 9,09\%$. Гриби роду кандіда у підвищеній кількості до лікування спостерігалися у $53,33 \pm 13,33\%$, а після лікування у $20 \pm 10,69\%$ пацієнтів. (Див. Додаток Ж)

Таб.3.10 Мікробіологічний аналіз калу у дітей групи В+ після закінчення терапії:

| Мікрофлора | Межі коливань | Зниження чи підвищення ; кількість дітей (%) |
|---|-----------------|---|
| Біфідобактерії | До 10^8 | ↓ – 0 |
| Лактобацили | До 10^8 | ↓ – 0 |
| Кишкова паличка з слабкою ферментацією | До 10% | ↑ – $6,61 \pm 6,67$ |
| Гемолізуюча кишкова паличка | 0 | 0 |
| УПЕ (протей, клебсієла, ентеробактер, цитробактер) | 10^3 - 10^6 | ↑ – $13,33 \pm 9,09$ |
| Золотистий стафілокок | До 10^3 | ↑ – 0 |
| Гемолізуючий стафілокок | До 10^2 | ↑ – 0 |
| Гриби роду кандіда | До 10^3 | ↑ – $20 \pm 10,69$ |

РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.

Найчастіше антибіотик-асоційована діарея виникала у дітей від народження до 2 років- майже у половини дітей, що приймали антибіотики – у 46%, найрідше ААД спостерігалася в дітей від 13 до 18 років- тільки у 4.5%. Найшвидше діарея виникала в дітей від народження до 2 років – в середньому на 2 день лікування, найповільніше в дітей від 13 до 18 років – в середньому на 5 день лікування. В підгрупі 1 діарея виникала частіше, ніж в підгрупі 2 (СШ 2,35; $p < 0.05$). В підгрупі 1 діарея на фоні та після закінчення антибіотикотерапії виникла швидше ніж в підгрупі 2 (СШ 2,5; $p < 0.05$). В підгрупі 1 діарея на фоні та після закінчення антибіотикотерапії виникла швидше ніж в підгрупі 2 (СШ 2,5; $p < 0.05$). В підгрупі 1 метеоризм спостерігався частіше ніж в підгрупі 2 (СШ 2,04; $p < 0.05$).

У дітей старшого віку ризик розвитку діареї менший.

Оцінюючи ефективність прийому пробіотиків було отримано такі результати дослідження: У групі А+ діарея на 3 день лікування спостерігалася у 25% тоді як в групі А- діарея зберігалася у 60% (СШ 2,5; $p < 0.05$). В групі ,що приймала додатково пробіотики діарея на 3 день лікування спостерігалася у 2 рази менше, ніж у групі, що не приймала. В групі до 2 років яка вживала пробіотики додатково до симптоматичної терапії зменшилася тривалість діареї в 3 рази (СШ 3,3; $p < 0,01$). В групі до 2 років ,що вживала пробіотики додатково до симптоматичної терапії зменшилась тривалість метеоризму в 2 рази (СШ 2,4; $p < 0.05$).

При копрологічному обстеженні хворих дітей було встановлено ,що у дітей як і в групі А так і в групі В спостерігається тенденція до зниження всмоктування та порушення травлення(поява рослинної клітковини, що перетравлюється та не перетравлюється, мила, крохмалю, жирних кислот)присутні симптоми запалення в ШКТ (слиз, підвищення лейкоцитів, кров- у групі А в $4,88 \pm 3,41\%$). В обох групах зміни були однорідні ($p > 0.05$) У $95 \pm 3,41\%$ у групі А та $87 \pm 6,12\%$ у групі В була наявна йодофільна мікрофлора у збільшеній кількості. Після лікування копрологічна картина в обох групах змінилася: були відсутні чи значно зменшені в аналізах крохмаль, жирні кислоти, мила, слиз, рослина клітковина, що перетравлюється та не перетравлюється, йодофільна мікрофлора ,нормалізувався колір калу в групах ,що приймали пробіотики, порівняно з групами, що не приймали . Всі ці зміни показують позитивний вплив пробіотиків на шлунково-кишковий тракт в обох групах.

Мікробіологічний аналіз калу в групах яким в подальшому призначався пробіотик показував зменшення кількості лакто та біфідобактерій, значне підвищення кількості умовно-патогенної мікрофлори та грибів роду Кандіда, був присутній в аналізах гемолітичний та золотистий стафілокок, підвищена кількість кишкової палички з слабкою ферментацією(яка підвищується при порушенні кишкової мікрофлори)Після проведеного лікування в групі від народження до 2 років та від 3 років до 18 років кількість біфідо та лактобактерій нормалізувалася, зник гемолітичний та золотистий стафілокок, зникла кишкова паличка зі слабкою ферментацією, кількість умовно-патогенної мікрофлори та грибів роду Кандіда значно зменшилася.

ВИСНОВКИ

ААД є досить поширеною проблемою в сучасній педіатрії. Це акцентує нашу увагу на те, що прийом антибіотиків повинен бути доцільним і обґрунтованим. Найбільш уразлива категорія дітей це діти, від народження до 2 років (тому особливо в даній віковій групі антибіотики повинні призначатися тільки після додаткових методів обстеження-інструментальних та лабораторних .) У дітей раннього віку антибіотик-асоційована діарея розвивається найчастіше і протікає більш складно, ніж у дітей старшого віку(частота діареї в більшості дітей складає більше ніж 5 разів на добу, виражений метеоризм спостерігається в більшості хворих-більше ніж у 60% пацієнтів). Чим менший вік пацієнта тим більший шанс розвитку ААД .

Включення в симптоматичну терапію для лікування ААД пробіотиків доведено показало їх високу ефективність саме в групі пацієнтів до 2 років- на 3 день лікування в даній групі діарея спостерігалася в два рази меншій кількості дітей, ніж в групі ,що не приймала (СШ 2,5; $p<0.05$). На 5 день лікування діарея була присутня в три рази меншій кількості дітей ,що приймали пробіотики, ніж в тих, що не приймали(СШ 3,1; $p<0.01$). Так, само при визначенні середнього дня коли зникла діарея та метеоризм було доведено, ,що в групі до 2 років яка вживала пробіотики додатково до симптоматичної терапії зменшилася тривалість діареї в 3 рази (СШ 3,3; $p<0,01$). В групі до 2 років ,що вживала пробіотики додатково до симптоматичної терапії зменшилась тривалість метеоризму в 2 рази (СШ 2,4; $p<0.05$).

В обох вікових групах при включенні пробіотиків у лікування спостерігалася покращення копрологічної картини та нормалізація мікрофлори, в порівнянні з групами, що отримували тільки симптоматичну терапію. Це дозволяє припустити доцільність призначення пробіотичних препаратів у всіх вікових категоріях пацієнтів при лікуванні антибіотик-асоційованої діареї.

При перебігу діареї, що пов'язана з температурою, тяжким перебігом, змінами в клініці крові, наявності в копрограммі крові, затяжним перебігом діареї обов'язково потрібно призначати імуноферментний аналіз для визначення токсину А, що дозволяє швидко і якісно провести діагностику інфекції *Clostridium difficile* та призначити своєчасну та адекватну антибактеріальну терапію при цьому пробіотичні препарати доцільно включити в комплексне лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

При розвитку ААД повинно крім відміни антибіотика , регідратаційної терапії ставитися питання доцільності застосування пробіотичних препаратів, лікар також повинен визначити ризик діареї, що може бути асоційована з *Clostridium difficile*. Пробіотики краще призначати для кожної конкретної дитини індивідуально, враховуючи історію можливого приймання пробіотичних препаратів раніше(чи був позитивний ефект чи ні),фінансові можливості батьків дитини, вік дитини(чим менша дитина тим доцільніше обрати моно препарат .Високу ефективність у дітей старшого віку показує використання препарату *Saccharomyces boulardii*- Ентерол. Для попередження та лікування ААД дітям з ГРЗ які отримують антибіотики необхідно використовувати пробіотичні препарати у дозі :Біфідумактерин дітям до 3 місяців- 2-3 дози, 2 рази на добу і 1 пакетик Ентерола(при необхідності),Канадський йогурт 1 капсула в день(з 3 місячного віку, вміст капсули розчинити в грудному молоці чи суміші),2 капсули в день(від 1 року до 3 років, розчинити при необхідності у соку чи воді) ,3 капсули в день(діти від 3 років до 12 років),по 2 капсули три рази в день вживати дітям від 12 років разом з 2 пакетиками Ентеролу . У дітей раннього віку (до 3 місяців) більше доцільно використання монопрепарату Біфідумбактерину при тяжкому протіканні діареї крім виключення клостридіальної інфекції доцільно додати прийом Ентеролу. У дітей старшого віку прийом Канадського йогурту в дозі 1- 2 капсули тричі на добу та 2 пакетиків Ентеролу показав позитивний вплив на перебіг антибіотик-асоційованої діареї.

РОЗДІЛ 5. ДЖЕРЕЛА ЛІТЕРАТУРИ

1. Малов В.А. Антибиотико-ассоциированные диареи // Малов В.А Клин. микробиол. — 2002; С. 185–197.
2. Шевяков М.А Антибиотико-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики// Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49 (10): 26-9.
3. Ивашкин В.Т., А.А. Шептулин// Синдром диареи. М.: ГЭОТАР-медицина. 2000; 135.
4. Бельмер С.В Микробиоценоз кишечника и иммунитет: лекции по педиатрии// С.В Бельмер и А.В Хавкин под редакцией В.Ф Демина – 2003; С.101-112.
5. Ардатская М.А Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции// Cons. Med. 2008; 10 (8): 86-92.
6. Воробьев А.А., Быков А.С. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии и иммунологии. М.//Медицинское информационное агентство.2003; 236 с.
7. Лузина Е.В. Антибиотикоассоциированная диарея// Сибирский медицинский журнал. 2009; С. 2-122.
8. Ардатская М.А Пре- и пробиотики в коррекции микрoэкологических нарушений кишечника// Фарматека. Гастроэнтерология/гепатология. 2011; 15: 62-9.
9. Бондаренко В.М., Учайкин В.Ф., Мурашова А.О., Абрамов Н.А. Дисбиоз: современные возможности профилактики и лечения .1995; 68 с.
10. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея, подходы к диагностике и лечению// Фарматека. 2007; 13:89-93.
11. Секачева М.И. Антибиотикоассоциированная диарея// Consilium Medicum. Гастроэнтерология .2007; 2:39-42.
12. Шевяков М.А. Антибиотикоассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения// Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 65-71.
13. Дуда А.К., Окружнов Н.В. Антибиотикоассоциированные диареи и псевдомембранозный колит: диагностика и рациональная терапия. Семейная медицина .2012; 5:116-22.

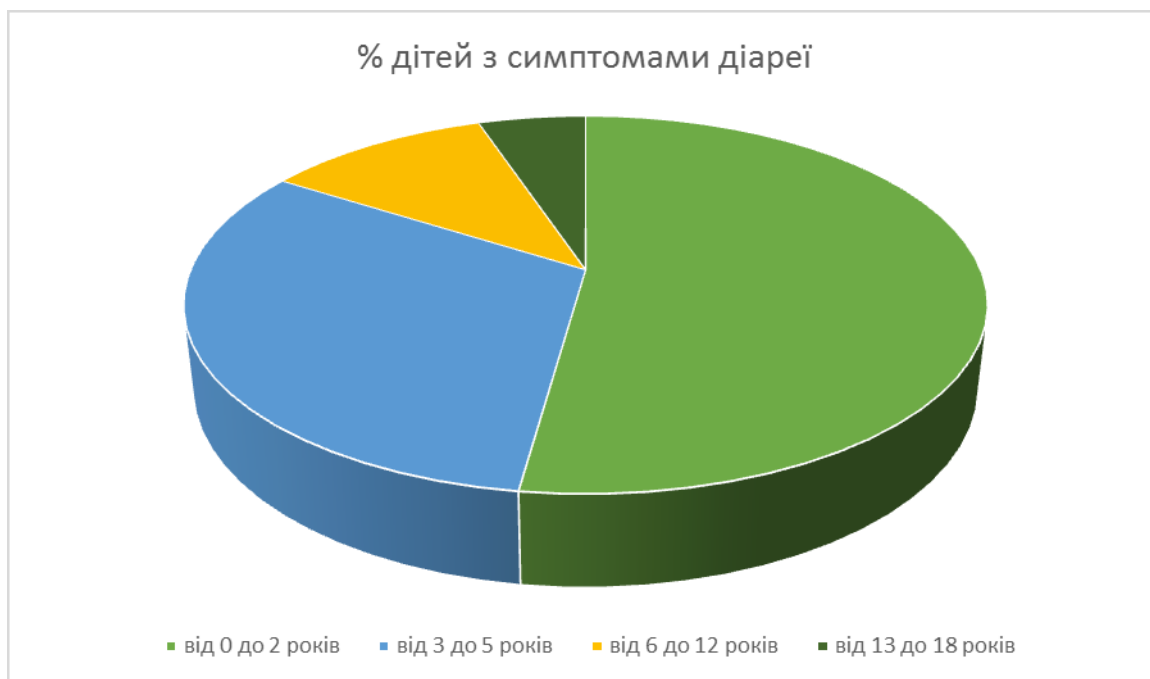
14. Златкина А.Р. Синдром диареи в практике гастроэнтеролога: патофизиология и дифференцированный подход к лечению// Фарматека. — 2003. — № 10. — С. 65-71.
15. Шевяков М.А. Антибиотикассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики // Антибиотики и химиотерапия. — 2004. — Т. 49, № 10. — С. 26-29.
16. Шифрин О.С., Андросова Л.Н. Антибиотикоассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 82-86.
17. . Лыкова Е.А. Дисбактериоз кишечника на фоне антибактериальной терапии и перспективы лечения пробиотиками, устойчивыми к антибиотикам. // Антибиотико– и химиотерапия. – 2001;46(3):21–5.
18. Майданник В.Г, Корнейчук В.В, Хайтович НВ, Салтыкова Г.В. Заболевания кишечника у детей. 2009; С. 487.
19. Иванько О.Г, Пацера М.В, Радутная Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея и *Clostridium difficile*-инфекция у детей Украины. Аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения// Совр педиатрия. 2008; 22(5): 99—105.
20. Ардатская М.А Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции//Cons. Med. 2008; 10 (8): 86-92.
21. . Малов В.А, Бондаренко В.М, Пак С.Г. Роль *Clostridium difficile* в патологии человека// Журн. микробиологии. 1996; 1: 91-6.
22. Ерюхин И.А., Шляпников С.А., Лебедев В.Ф., Иванов Г.А. Псевдомембранозный колит и «кишечный сепсис» - следствие дисбактериоза, вызванного антибиотиками//Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. 1997; 156 (2): 108-11.
23. Лобзин Ю.В., Захаренко С.М.,Иванов Г.А. Современные представления об инфекции *Clostridium difficile* // Клин. микробиол. – 2002. – Т. 4, № 3. С. 200–232.
24. Чернишова Л.І, Самарін Д.В, Крамарєв С.А. Гострі кишкові інфекції у дітей.2006; К: 163.

25. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Баранская Е.К. Рекомендации по обследованию и лечению больных с синдромом острой диареи // Метод. пособие для врачей. – 2002. – С. 22.
26. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. Е.И Ткаченко, 2008.
27. Гнатейко О., Личковская О., Кулачковская Е., Семен В. Антибиотико-ассоциированная диарея как осложнение антихеликобактерной терапии у детей // Практич. Медицина. 2009; С .76—83.
28. Шульпекова Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея // Рус. мед. журн. – 2007. – № 6. – С. 467–473.
29. Шифрин О.С., Андросова Л.Н. Антибиотикоассоциированная диарея: новые возможности лечения и профилактики // Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 82-86.
30. Шевяков М.А. Диагностика и лечение кандидоза кишечника // Тер. архив. — 2003. — № 11. — С. 77-79.
31. Сереброва С.Ю., Добровольский О.В. Терапия язвенной болезни и проблемы сохранения микроэкологии желудочно-кишечного тракта // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 16. — С. 1193-1198.
32. Иванько О.Г, Пацера М.В, Радутная Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея и *Clostridium difficile*-инфекция у детей Украины. Аспекты патогенеза, клиники, профилактики и лечения // Совр педиатрия 2008; 22(5): 99—105.
33. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит // Consilium medicum. 2002. – Т. 4, № 6. С. 67–71.
34. Cook SI, Sellin JH. Review article: short chain fatty acids in health and disease // Aliment Pharmacol Ther 1998; 12 (6): 499-507.
35. Marteau PH, Lavergne A. *Clostridium difficile* In: Diarrheas infectieuses // Progres en Gastroenterologie. 1993.
36. Privitera G, Ortisi G, Rizzardini G et al. Third generation cephalosporins as a risk factor for *Clostridium difficile* - associated disease a four year survey in a general hospital. J Antimicrob Chemoter 1989; 23: 623.

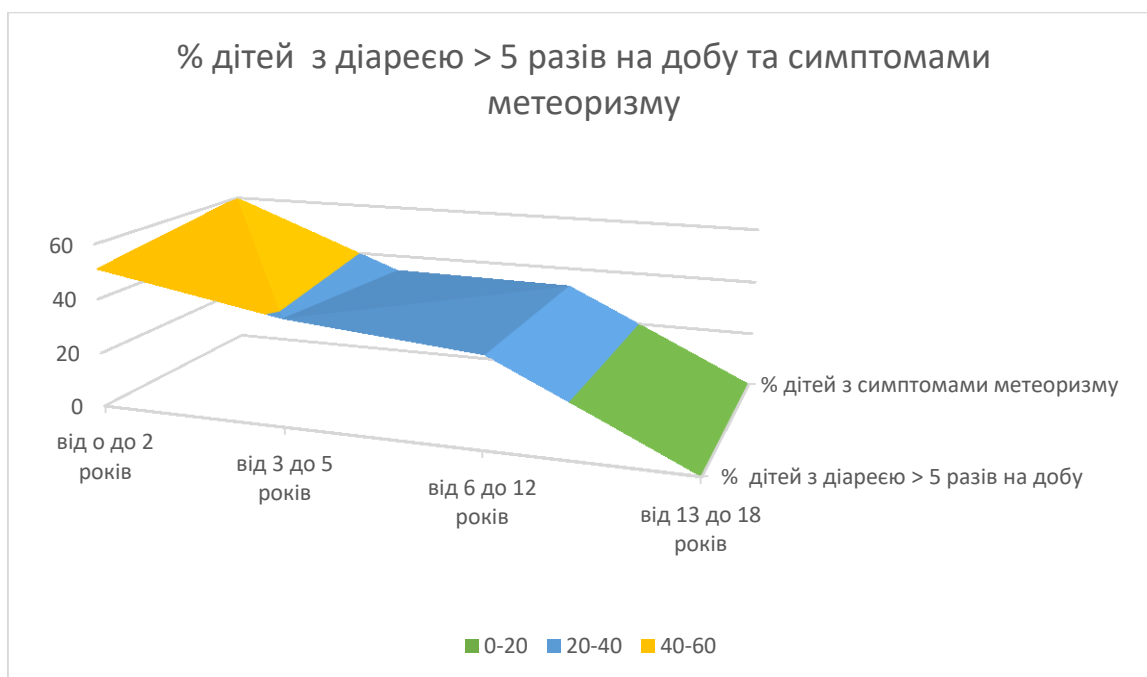
37. MacFarland LV. The epidemiology of *Clostridium difficile* infections// *Gastroenterology Internat* 1991; 4: 82-5.
38. McFarland L.V., Bernasconi P. *Saccharomyces boulardii*: A review of an innovative biotherapeutic agent // *Microbial ecology in health and disease*; 1993. — Vol. 6. — P. 157-171.
39. Persky S.E., Brandt L.J. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*—associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope//*Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3283–5.
40. . Gustafsson A., Lund–Tonnesen S., Berstad A. et al. Faecal short–chain fatty acids in patients with antibiotic–associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment//*Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 721–7.
41. Borriello S.P. Virulence factors of *Clostridium difficile*. In “Recent advances in *Clostridium difficile* and its toxins” //*Societe Fransaise de Microbiologie*, Tours, May 4 1995.
42. Bergstein J.M., Kramer A., Wittman D.H. et al. Pseudomembranous colitis: How useful is endoscopy/ //*Surg Endosc* 1990; 4: 217–9.
43. Dahan S. & al. *Saccharomyces boulardii* interferes with enterohemorrhagic *Escherichia coli* induced signaling pathways in T84 cells// *Infect Immun.* 2003 Feb;71(2):766–73.
44. Cremonini F. et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhea. *Aliment// Pharmacol.* 2002
45. . Gustafsson A., Lund–Tonnesen S., Berstad A. et al. Faecal short–chain fatty acids in patients with antibiotic–associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment//*Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 721–7.
46. Salminen S, Isolauri E, Onela T. Gut flora in normal and disordered states// *Chemotherapy* 1995; 41 (1): 5-15.
47. . Nino BA. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota// Belgium: TNTs Publ, 2013. 996p.
48. . Neish AS. Microbes in Gastrointestinal Health and Disease//*Gastroenterology.* 2009;4(2):76–80.
49. Sekirov II, Russell SL, Antunes LC. Gut microbiota in health and disease// *Physiol. Rev.* 2010;3(1):890–904.

50. Louis PO, Young PI. Diversity of human colonic butyrate-producing bacteria revealed by analysis of the butyryl-CoA: acetate CoAtransferase gene// *Environ Microbiol.* 2010;4(3):298–314.
51. 16. Preidis GA, Hill CO. Probiotics, enteric and diarrheal diseases, and global health// *Gastroenterol.* 2011;6(3):6–14.
52. Fuller RA, Perdigon GA. Nutrition, Immunity and Health *Am. J. //Gastroenterol.* 2013;7(3):56–90.
53. Sekirov II, Russell SL, Antunes LC. Gut microbiota in health and disease//*Physiol. Rev.* 2010;3(1):890–904.
54. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases// *Inflam. Bowel Dis.* 2012;2(1):889–984
55. Samart PA, Venkatraman JI, Ducrott PO. Evaluation of *Lactobacillus plantarum* 299v Efficacy in IBS: Results of a randomized placebo-controlled trial in 200 patients//*Digestive Disease Week.* 2010;9(6):25–34.
56. Reinke C.M. ASHP therapeutic position statement on the preferential use of metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease // *Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 1998. – Vol. 55. – P. 1407–1411
57. D.G. Teasley, D.N. Gerding, M.M. Olson et al. *Lancet*. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea and colitis 1983. – № 2. – P.1043–1046.
58. Hentges DJ. Human intestinal microflora in health and disease//*New York Academic Press* 1983.
59. Nagalingam NA, Lynch SV. Role of the microbiota in inflammatory bowel diseases// *Inflam. Bowel Dis.* 2012;2(1):889–984 p.
60. Nino BA. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. Belgium: TNTs Publ, 2013. 996p. 15. Neish AS. Microbes in Gastrointestinal Health and Disease// *Gastroenterology*
61. Samart PA, Venkatraman JI, Ducrott PO. Evaluation of *Lactobacillus plantarum* 299v Efficacy in IBS: Results of a randomized placebo-controlled trial in 200 patients; 2010.

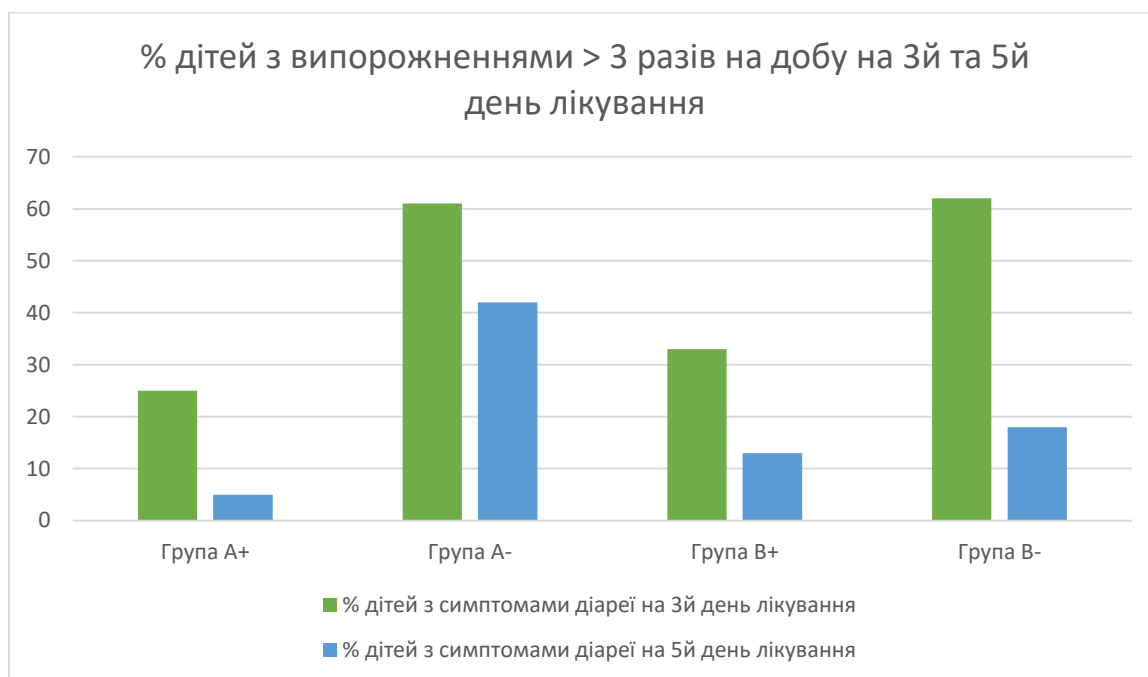
ДОДАТОК А



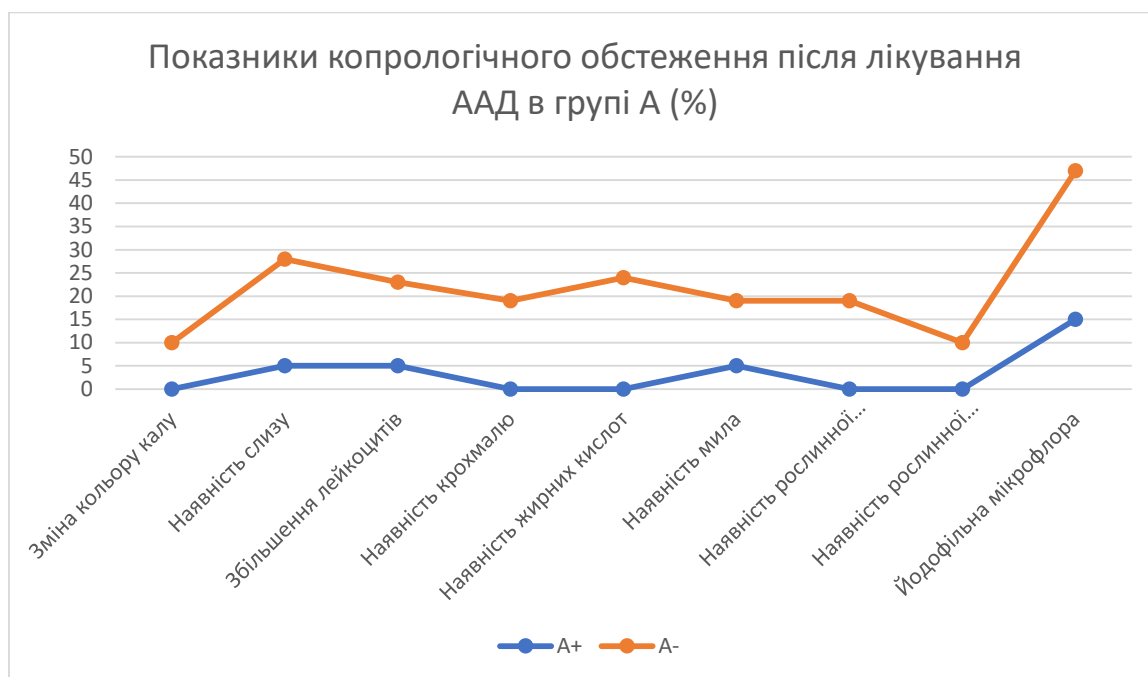
ДОДАТОК Б



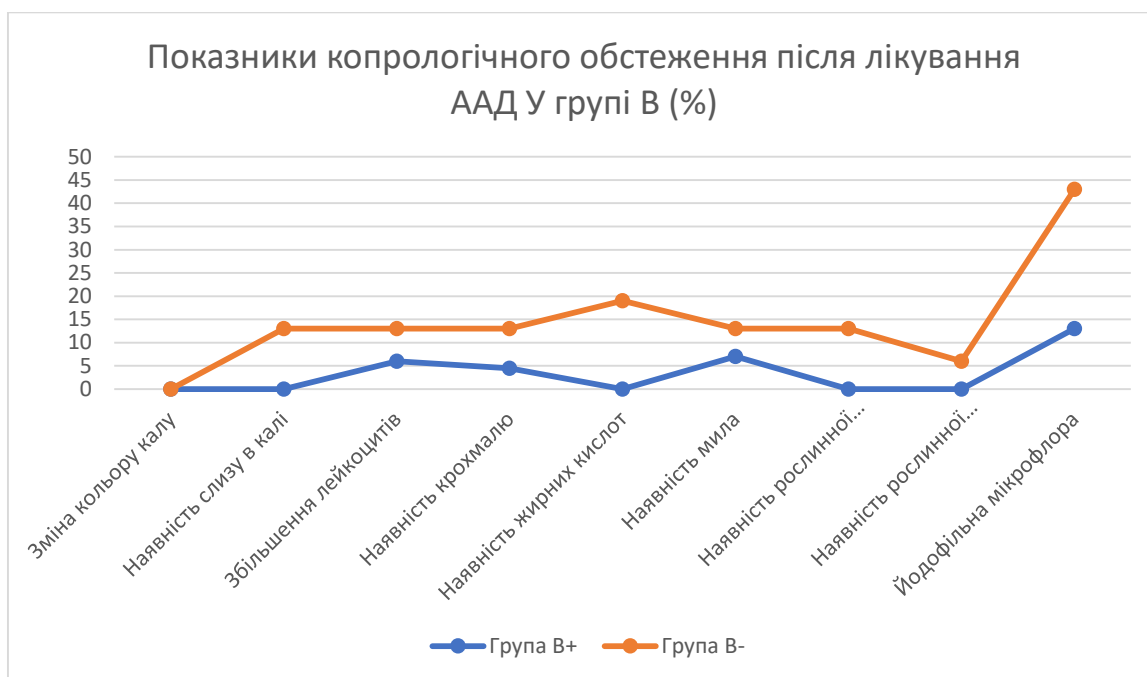
ДОДАТОК В



ДОДАТОК Г



ДОДАТОК Д



ДОДАТОК Ж



ДОДАТОК 3

